

WALTER RIED und WOLFGANG STEPHAN<sup>1)</sup>

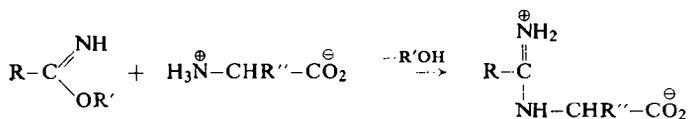
## Über die Reaktion von freier Anthranilsäure mit freien Imidsäureestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

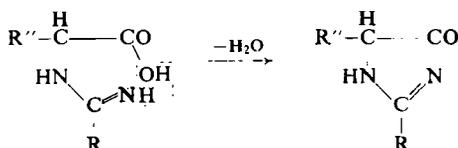
(Eingegangen am 26. Juni 1962)

Freie Anthranilsäure reagiert mit freien Imidsäureestern zu Derivaten des 4-Hydroxy-chinazolins. Es wird die Darstellung von 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-carbonsäurenitrilen, der daraus herzustellenden Carbonsäuren und von 2.2'-Polymethylen-bis-[4-hydroxy-chinazolinen] beschrieben.

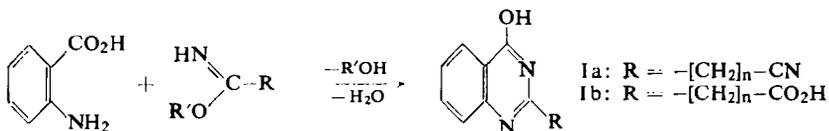
Während sich aliphatische  $\alpha$ -Aminosäuren mit freien Imidsäureestern zu Amidinosäuren umsetzen



und hierbei nur in wenigen Fällen die Bildung von Imidazolonen beobachtet wird<sup>2)</sup>,



reagiert freie Anthranilsäure mit freien Imidsäureestern glatt und in Ausbeuten bis zu 80% zu Derivaten des 4-Hydroxy-chinazolins (I).



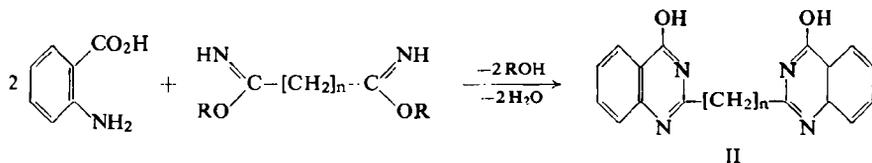
Die Umsetzung geschieht durch Kochen der alkoholischen Lösung molarer Mengen Anthranilsäure und des entsprechenden Imidsäureesters. Die meist in Alkohol schwerlöslichen 4-Hydroxy-chinazoline scheiden sich nach kurzer Zeit in sehr reiner Form ab. Entstehen alkohollösliche Chinazoline, so empfiehlt es sich, die Reaktion in ätherischer Lösung vorzunehmen. Interessant ist die Tatsache, daß Anthranilsäure-

1) W. STEPHAN, Teil der Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1961/62.

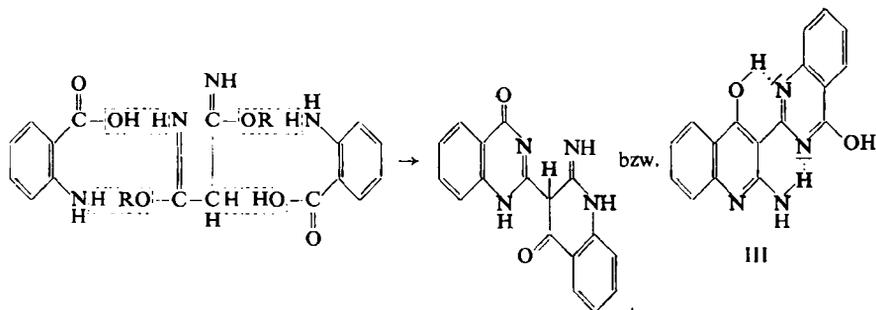
2) W. RIED, W. STEPHAN und W. VON DER EMDEN, Chem. Ber. **95**, 728 [1962].

äthylester mit freien Imidsäureestern<sup>3)</sup> selbst bei hohen Temperaturen nur schlecht reagiert. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, daß die Reaktion durch Säuren katalysiert wird.

$\omega$ -Cyan-fettsäure-imidoester,  $\text{HN:C(OR)-[CH}_2\text{]}_n\text{-CN}$  ( $n = 1-5$ ), bilden mit Anthranilsäure 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-carbonsäurenitrile (Ia). Diese wandeln sich beim Kochen mit 50-proz. Kalilauge leicht in die entsprechenden Carbonsäuren (Ib) um. Die Reaktion von Anthranilsäure mit aliphatischen Dicarbonimidsäure-diestern,  $\text{HN:C(OR)-[CH}_2\text{]}_n\text{-(RO)C:NH}$  ( $n = 1, 3-8$ ), liefert 2,2'-Polymethylen-bis-[4-hydroxy-chinazolin] (II).



Neben dieser Reaktionsweise besteht bei Malondiimidsäure-diester noch eine zweite Möglichkeit. Bei der Umsetzung mit Anthranilsäure kann unter Beteiligung der aktiven Methylengruppe 2-Amino-3-[4-hydroxy-chinazolyl-(2)]-4-hydroxy-chinolin (III) entstehen:



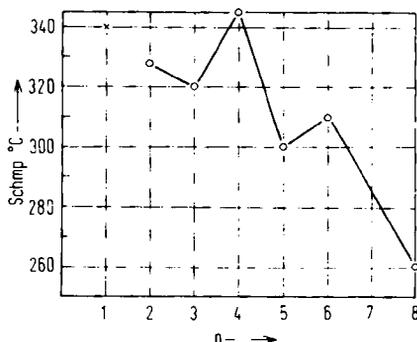
Die gelbe Farbe der Verbindung spricht für dieses Chinolinderivat und gegen das Vorliegen des isomeren 2,2'-Methylen-bis-[4-hydroxy-chinazolins], da sämtliche homologen Bis-chinazoline farblos sind. Bei III liegt eine durchgehende Konjugation beider heterocyclischen Ringsysteme vor, die darüber hinaus durch Wasserstoffbrücken weitgehend planar angeordnet sein dürften. Auch der hohe Zersetzungspunkt von  $340^\circ$ , der sich nicht in die Folge der alternierenden Schmelzpunkte der homologen Bis-chinazoline einreihen läßt, deutet auf die vorgeschlagene Struktur der neuen Verbindung.

In der Reihe dieser Bis-chinazoline ist bisher das 2,2'-Äthylen-bis-[4-hydroxy-chinazolin] (IV) vom Schmp.  $328^\circ$  (Zers.) bekannt. Man erhält es durch Umsetzung von Anthranilsäure mit Bernsteinsäure-dinitril<sup>4)</sup>. Bei Verwendung höherer Dinitrile

<sup>3)</sup> H. FINGER und L. SCHUPP, J. prakt. Chem. 74, 154 [1906].

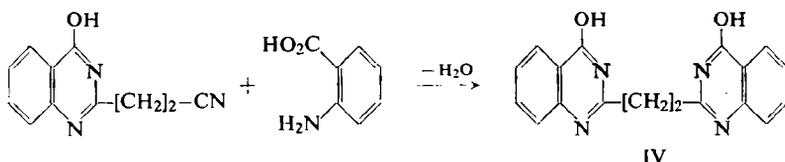
<sup>4)</sup> W. KÖNIG, J. prakt. Chem. 69, 23 [1904].

versagt dieses Verfahren jedoch. Durch Reaktion von Anthranilsäure mit Bernsteinimidsäure-diester ist IV nicht zu erhalten, da der freie Bernsteinimidsäure-diester



Schmelzpunkte  
der 2,2'-Polymethylen-bis-[4-  
hydroxy-chinazoline] (II)  
in Abhängigkeit  
von der Zahl n der Methylen-  
gruppen.  
Bei n = 1 ist der Zers.-P.  
des diskutierten  
Chinolinderivates (III)  
eingetragen

nicht darstellbar ist. IV entsteht jedoch in guten Ausbeuten durch Umsetzung von 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-propionitril (Ia, n = 2) mit Anthranilsäure:



Da diese Reaktion auf alle Nitrile Ia mit Ausnahme des 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-acetonitrils, das mit Anthranilsäure das Chinolinderivat III bildet, anwendbar ist, eröffnet sie den Weg zur Herstellung von gemischten Bis-chinazolinen. Hierbei läßt

Tab. 1. 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-carbonsäuren Ib

n	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
1	80	Zers. unter Decarboxylierung schon bei Raumtemperatur			
2	75	225 (Zers.)	Eisessig	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (218.2)	Ber. 60.55 4.62 12.84 Gef. 60.44 4.80 12.92
3	80	270 (Zers.)	Wasser	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (232.2)	Ber. 62.06 5.21 12.06 Gef. 61.95 5.15 12.01
4	80	203	Wasser	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (246.3)	Ber. 11.38 Gef. 11.32
5	75	197	Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (260.3)	Ber. 10.76 Gef. 10.90

man auf die Chinazolyl-alkylnitrile an Stelle von Anthranilsäure Derivate der Anthranilsäure einwirken. Über diese Reaktion sowie über die Umsetzung von freien Imidsäureestern mit Salicyl- und Thiosalicylsäure sind Untersuchungen im Gange.

Tab. 2. 4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-carbonsäurenitrile Ia

n	Reakt.- Dauer (Stdn.)	Reakt.- Temp. (°C)	Lösungs- mittel	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
1	1 1/2	80	Methanol	80	235 (Zers.)	Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O (185.2)	Ber. 64.78 3.81 22.69 Gef. 64.92 4.10 22.61
2	1 1/2	80	Methanol	70	242 (Zers.)	Methanol	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.27 4.55 21.10 Gef. 66.22 4.56 20.82
3	1 1/2	80	Methanol	50	173	Wasser	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (213.2)	Ber. 68.73 5.78 18.49 Gef. 68.74 5.80 18.50
4	48	20	Äther	25	166	Wasser	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (227.2)	Ber. 68.73 5.78 18.49 Gef. 68.74 5.80 18.50
5	48	20	Äther	15	140	Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (241.3)	Ber. 68.73 5.78 18.49 Gef. 68.74 5.80 18.50

Tab. 3. 2.2'-Polymethylen-bis-[4-hydroxy-chinazoline] II

n	Reakt.- Dauer (Stdn.)	Reakt.- Temp. (°C)	Lösungs- mittel	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
3	5	145	Amyl- alkohol	30	320 (Zers.)	Eisessig	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (350.4)	Ber. 65.13 5.18 15.99 Gef. 65.31 5.05 16.11
4	5	145	Amyl- alkohol	20	345 (Zers.)	Eisessig	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (346.4)	Ber. 69.35 5.24 16.18 Gef. 69.60 5.53 16.13
5	5	145	Amyl- alkohol	25	300 (Zers.)	Eisessig	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (360.4)	Ber. 69.35 5.24 16.18 Gef. 69.60 5.53 16.13
6	5	145	Amyl- alkohol	35	310 (Zers.)	Eisessig	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (374.4)	Ber. 70.57 5.92 14.96 Gef. 70.25 6.21 14.81
8	5	145	Amyl- alkohol	30	260	Eisessig	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (402.5)	Ber. 70.57 5.92 14.96 Gef. 70.25 6.21 14.81

Der FARBWERKE HOECHST AG, insbesondere Herrn Dr. H. RUSCHIG, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeiten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Darstellung der Imidsäureester:* Die  $\omega$ -Cyan-fettsäure-imidoester sowie die aliphatischen Dicarbondiimidsäure-diester werden unter geringfügiger Abänderung des klassischen Pinnerschen Verfahrens<sup>5)</sup> hergestellt. Ausgenommen Cyanacetimidsäure-äthylester<sup>6)</sup>, Cyanpropionimidsäure-äthylester<sup>6)</sup> und Malondiimidsäure-diäthylester<sup>6)</sup>, wendet man zweckmäßig folgende Arbeitsweise an: 0.2 Mol *Dinitril* werden mit 0.2 (bzw. 0.4) Mol absol. Äthanol und 100 ccm absol. Äther versetzt. In diese Lösung leitet man bei  $-10^{\circ}$  0.2 (bzw. 0.4) Mol trockenen Chlorwasserstoff in mäßigem Strom ein. Danach läßt man 48 Stdn. bei  $0^{\circ}$  stehen. Um die sich ölig abscheidenden Imidsäureester-hydrochloride kristallin zu erhalten, ersetzt man den überstehenden Äther durch frischen absol. Äther, reibt an und läßt 12 Stdn. bei  $0^{\circ}$  stehen. Diese Operation wiederholt man bis zur völligen Kristallisation. Manchmal gelingt es nicht, kristalline Produkte zu erhalten. In diesem Fall verwendet man für die Herstellung der freien Imidsäureester die öligen Hydrochloride. Die Ausbeuten sind dann jedoch geringer. Zur Darstellung der freien Ester gibt man die Hydrochloride in eine auf  $-10^{\circ}$  gekühlte Mischung aus 200 g 40-proz.  $K_2CO_3$ -Lösung und 200 ccm Äther und schüttelt gut aus. Die Ätherphase wird mit  $K_2CO_3$  12 Stdn. getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Die Destillation muß nur bei Glutardiimidsäure-diäthylester unterbleiben, da sich dieser hierbei spontan zersetzt. Die Ausbeuten an freien Estern betragen im Mittel 50% d. Th., bez. auf die Dinitrile.

Siedepunkte:

Cyan-fettsäure-imidoäthylester			Dicarbondiimidsäure-diäthylester		
n	Sdp. ( $^{\circ}C$ )	Druck (Torr)	n	Sdp. ( $^{\circ}C$ )	Druck (Torr)
3	83	0.2	5	95	0.2
4	91	0.2	6	106	0.2
5	105	0.3	8	131	0.1
6	102	0.1			
8	123	0.1			

*4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-n-acetonitril (Ia, n = 1):* Man erhitzt eine Lösung von 0.1 Mol (13.7 g) gut gereinigter Anthranilsäure in 70 ccm Methanol mit 0.1 Mol (11.2 g) Cyanacetimidsäure-äthylester  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Sodann läßt man 1 Stde. bei  $0^{\circ}$  stehen, saugt ab, spült mit Methanol und kristallisiert aus Methanol unter Verwendung von Aktivkohle um. Analog werden die Verbindungen Ia, n = 2 und n = 3 (s. Tab. 2) dargestellt mit der Abwandlung, daß man bei Verbindung n = 3 nur die Hälfte Lösungsmittel anwendet und nach der Reaktion auf  $-20^{\circ}$  abkühlt.

*4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-n-valeronitril (Ia, n = 4):* Man löst 0.1 Mol (13.7 g) Anthranilsäure in 100 ccm absol. Äther, fügt 0.1 Mol (14.2 g)  $\omega$ -Cyan-n-valerianimidsäure-äthylester zu und läßt 48 Stdn. unter Luftabschluß bei Raumtemp. stehen. Danach wird abgesaugt, mit Äther nachgespült und i. Vak. getrocknet. Das ätherfreie Rohprodukt verreibt man gut mit 50 ccm Wasser, saugt ab und spült mit Wasser nach. Analog wird auch Ia, n = 5 (s. Tab. 2) dargestellt.

<sup>5)</sup> A. PINNER, Die Iminoäther und ihre Derivate, S. 27, Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892.

<sup>6)</sup> S. M. McELVAIN und J. P. SCHROEDER, J. Amer. chem. Soc. 71, 43 [1949].

*4-Hydroxy-chinazolyl-(2)-propionsäure (Ib, n = 2)*: Man erhitzt die Suspension von 2 g (0.01 Mol) *Ia* ( $n = 2$ ) in 10 ccm 50-proz. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß. Von der Vollständigkeit der Reaktion überzeugt man sich wie folgt: Eine Probe der Reaktionslösung wird mit 20-proz. Salzsäure neutralisiert; der Niederschlag muß sich nach Zugabe weniger Tropfen einer 20-proz.  $K_2CO_3$ -Lösung klar lösen. Ist dies der Fall, kühlt man den Kolbeninhalt ab, verdünnt mit 15 ccm Wasser, filtriert und neutralisiert mit 20-proz. Salzsäure. Man läßt einige Zeit stehen, saugt ab und wäscht gut mit Wasser nach. Das feuchte Produkt wird in 15 ccm einer 20-proz.  $K_2CO_3$ -Lösung gelöst, abfiltriert und mit 20-proz. Salzsäure neutralisiert. Nach einiger Zeit saugt man ab und wäscht nacheinander mit Wasser, Methanol und Äther. Analog werden auch die übrigen Verbindungen der Tab. 1 dargestellt.

*2,2'-Hexamethylen-bis-[4-hydroxy-chinazolin] (II, n = 6)*: 0.04 Mol (5.5 g) *Anthranilsäure* werden in 30 ccm Amylalkohol heiß gelöst und 0.02 Mol (4.3 g) *Korkdiimidsäure-diäthylester* zugefügt. Man erhitzt 5 Stdn. unter Rückfluß und läßt anschließend 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Danach wird abgesaugt, mit Methanol und Äther gespült und unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Analog erhält man die Verbindungen aus Tab. 3 sowie das Chinolinderivat III, das man jedoch besser aus *Ia* ( $n = 1$ ) herstellt.

*2-Amino-3-[4-hydroxy-chinazolyl-(2)]-4-hydroxy-chinolin (III)*: a) 0.02 Mol (3.7 g) *Ia* ( $n = 1$ ) werden mit 0.03 Mol (4.2 g) *Anthranilsäure* im Mörser verrieben und die Mischung  $2\frac{1}{2}$  Stdn. bei  $160-170^\circ$  erhitzt. Die Schmelze erstarrt gegen Ende der Reaktion zu einer gelbbraunen Masse. Zur Abtrennung der nicht umgesetzten Ausgangssubstanzen sowie zur Reinigung des stark verfärbten Produktes kocht man 2mal mit je 40 ccm Methanol und dann mit 20 ccm Eisessig aus, filtriert jeweils heiß ab und spült mit Methanol. Nach dem Trocknen i. Vak. kristallisiert man aus viel Pyridin um. Ausb. 3 g (50% d. Th.) gelbe mikroskop. Nadeln, die sich um  $340^\circ$  unscharf zersetzen.

$C_{17}H_{12}N_4O_2$  (304.3) Ber. C 67.09 H 3.89 N 18.41 Gef. C 67.22 H 4.19 N 18.08

b) 0.04 Mol (5.5 g) *Anthranilsäure* werden in 30 ccm Amylalkohol heiß gelöst und 0.02 Mol (3.2 g) *Malondiimidsäure-diäthylester* zugefügt. Man erhitzt 5 Stdn. unter Rückfluß und läßt 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Danach wird abgesaugt, mit Methanol und Äther gespült und unter Verwendung von Aktivkohle aus Pyridin umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (25% d. Th.). Die Verbindung erweist sich in Aussehen, Schmelzpunkt und Löslichkeit als identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.